

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/FR2003/002286



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference B1345WO	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR2003/002286	International filing date ( <i>day/month/year</i> ) 18 juillet 2003 (18.07.2003)	Priority date ( <i>day/month/year</i> ) 23 juillet 2002 (23.07.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/235, 31/192, A61P 37/06, 29/00, 39/00		
Applicant NEGMA-LERADS		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 20 décembre 2003 (20.12.2003)	Date of completion of this report 23 November 2004 (23.11.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR2003/002286

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages \_\_\_\_\_ 1-15 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
pages \_\_\_\_\_ 1-14 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_ 1/9-9/9 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR2003/002286

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 1-12,14

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-5 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See supplemental sheet.

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 1-12,14 (1-12 in part) are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

See supplemental sheet.

☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. \_\_\_\_\_.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/FR 03/02286

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.

1. The present Authority considers that the subject matter of claims 1 to 5 is covered by the provisions of PCT Rule 67.1(iv). For this reason, no opinion will be given on the question of whether the subject matter of these claims is industrially applicable (PCT Article 34(4)(a)(i)).
2. Claims 1 to 12 fail to comply with the requirements of PCT Article 6 in so far as the therapeutic use claimed is functionally defined in terms of the effect of the compound used ("increase in the enzyme heme oxygenase level"), yet this does not lead to a practical use in the form of an actual well defined treatment for a disease condition (disease). Indeed, it is impossible to tell exactly which and how many diseases can be linked thereto. Consequently, the examination of the novelty and inventive step of claim 1 to 12 will be restricted to inflammatory diseases, including those listed on pages 14 and 15 of the description.
3. Claim 14 fails to comply with the requirements of PCT Article 6 in so far as the expression "effects of stress on cells and tissues" is vague and leaves persons skilled in the art in doubt as to the exact scope of the claim.

As a result, it is not currently possible to examine the novelty and inventive step of claim 14.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/FR 03/02286

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims		YES
	Claims	1-12	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-13	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	6-14	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

1. Reference is made in the present notification to the following documents (D1 to D24) cited in the international search report (ISR). The documents are numbered in accordance with the order in which they are cited in the ISR, and this numbering will be used throughout the rest of the procedure. Unless otherwise indicated, reference should be made to the passage or passages cited for each document cited in the ISR.

#### 2. Novelty

2.1 The subject matter of claims 1 to 12 does not appear to be novel (PCT Article 33(2)), for the following reasons:

Documents D1 to D5, D8, D10, D17 and D19 describe the use of rhein derivatives for treating inflammatory diseases, including osteoarthritis, arthritis, asthma, retinopathies, atherosclerosis, and pulmonary emphysema. The derivatives can be rhein or diacerhein (D1 to D5, D8, D17, D19) and they may be orally delivered (D1 to D5, D10, D19) in a dose of 25 to 500 mg per day (D1, D4). The unit

dose may be of 25 to 50 mg (D1, D4, D10, D19), and the rhein derivative may be combined with an NSAID or a COX-2 inhibitor (D1, D2).

- 2.2 Claim 13 can be considered novel over the prior art documents cited in the search report. Indeed, none of the cited documents describes the use of rhein derivatives for treating or preventing graft versus host reactions.

3. **Inventive step**

Claim 13 is not considered to be inventive, for the following reasons:

Document D5, which is considered to be the closest prior art, describes the use of diacerhein in the granuloma model that involves subcutaneously implanting rat femoral cartilage placed in sterile cotton into OT mice. This study demonstrates, in particular, how diacerhein protects the integrity of the transplanted tissue (the collagen and glycosaminoglycan levels are maintained by means of diacerhein), and how it induces a reduction in the granuloma concentrations of the proinflammatory cytokines (IL-1 alpha, TNF alpha, IL-6) that are the main cause of graft versus host reactions. It follows that it would be obvious for a person skilled in the art faced with the technical problem of finding a satisfactory treatment or prophylaxis for graft versus host reactions to use diacerhein to treat or prevent graft versus host reactions.

4. **Industrial applicability**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/FR 03/02286

There are no uniform criteria in the PCT Contracting States for determining whether claims 1 to 5 are industrially applicable. Patentability may also be dependent on the way in which the claims are worded. Therefore, the European Patent Office does not consider the subject matter of use claims relating to the medical use of a compound to be industrially applicable. However, claims relating to a known compound, for a first medical use, will be accepted, as will claims relating to the use of such a compound for producing a drug with a view to a novel medical treatment.

**5. Additional observations**



Contrary to the requirement of PCT Rule 5.1(a)(ii), the relevant prior art disclosed in documents D1 to D5, D8, D10, D13, D17 and D19 has not been indicated in the description, nor have these documents been cited.

# TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

# PCT

## RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/PEA/416)	
Demande internationale No. PCT/FR 03/02286	Date du dépôt international ( <i>jour/mois/année</i> ) 18.07.2003	Date de priorité ( <i>jour/mois/année</i> ) 23.07.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K31/235		
Déposant NEGMA-LERADS et al.		
<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 7 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent    feuilles.</p>		
<p>3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>I    <input checked="" type="checkbox"/> Base de l'opinion</li><li>II    <input type="checkbox"/> Priorité</li><li>III    <input checked="" type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle</li><li>IV    <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention</li><li>V    <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration</li><li>VI    <input type="checkbox"/> Certains documents cités</li><li>VII    <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale</li><li>VIII    <input type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale</li></ul>		
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale  20.12.2003	Date d'achèvement du présent rapport  23.11.2004	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international   Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé  Albrecht, S  N° de téléphone +49 89 2399-7864 	



PCT/FR 03/02286

## Formulaire PCT/PEA/409 (janvier 2004)

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/02286

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle**

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

☐ l'ensemble de la demande internationale,

☒ les revendications nos 1-12,14

parce que :

☒ la demande internationale, ou les revendications nos 1-5 (application industrielle) en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue d'effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :

**voir feuille séparée**

☒ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications 1-12,14 (1-12 en partie) en question ne sont pas clairs, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :

**voir feuille séparée**

☐ les revendications, ou les revendications nos en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.

☐ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications nos en question.

2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif :

☐ le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

☐ le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Déclaration

Nouveauté

Oui: Revendications

Non: Revendications 1-12

Activité inventive

Oui: Revendications

Non: Revendications 1-13

Possibilité d'application industrielle

Oui: Revendications 6-14

Non: Revendications

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

**PCT/FR 03/02286**

---

**2. Citations et explications**

**voir feuille séparée**

**Concernant le point III**

**Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle**

III.1. La présente Administration considère que l'objet des revendications 1-5 est visé par les dispositions de la règle 67.1 (iv) PCT. C'est pourquoi il ne sera pas émis d'opinion quant à la question de savoir si l'objet de ces revendications est susceptible d'application industrielle (article 34(4) a) i) PCT).

III.2. Les revendications 1-12 ne satisfont pas aux conditions requises à l'article 6 PCT, dans la mesure où l'utilisation thérapeutique revendiquée est définie fonctionnellement par l'effet du composé utilisé ("élévation du taux de l'enzyme hème oxygénase") qui ne permet pas une application pratique sous la forme d'un véritable traitement bien défini d'un état pathologique (maladie). En effet, il est impossible de connaître avec précision quelles sont et combien de maladies peuvent y être reliées. Par conséquent, l'examen quant à la nouveauté et activité inventive des revendications 1-12 sera limité aux maladies inflammatoires y compris celles listées aux pages 14 - 15 de la description.

III.3. La revendication 14 ne satisfait pas aux conditions requises à l'article 6 PCT, dans la mesure où le terme "effets du stress sur les cellules et les tissus" est vague et laisse l'homme du métier en doute à propos de l'étendue exacte de cette revendication.

Par conséquent, la nouveauté et l'activité inventive de la revendication 14 ne pourront pas être examinées présentement.

**Concernant le point V**

**Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1) La présente notification fait mention des documents suivants (D1-D24) cités dans le rapport de recherche international (RC). Les numéros d'ordre qui leur sont attribués résultent de l'ordre des citations du RC et seront utilisés dans toute la suite de la procédure. Sauf mention expresse, le ou les passage(s) cité(s) pour chaque document du RC est/sont considéré/s.

## **V.1 Nouveauté**

V.1.1. L'objet des revendications 1-12 ne semble pas être nouveau en vue de l'Article 33(2) PCT, les raisons étant les suivantes:

Les documents D1-D5, D8, D10, D17, D19 divulguent l'utilisation de dérivés de rhéine dans des maladies inflammatoires y compris l'arthrose, l'arthrite, l'asthme, les rétinopathies, l'athérosclérose, l'emphysème pulmonaire. Les dérivés peuvent être la rhéine ou la diacerhéine (D1-D5, D8, D17, D19), et ils peuvent être administrés par voie orale (D1-D5, D10, D19) à une dose comprise entre 25 et 500 mg par jour (D1, D4). La dose unitaire peut être comprise entre 25 mg et 50 mg (D1, D4, D10, D19) et le dérivé de rhéine peut être associé à un AINS ou un inhibiteur de COX-2 (D1, D2).

V.1.2. La revendication 13 peut être considérée comme étant nouvelle au vu des documents de l'art antérieur cités dans le rapport de recherche. En effet, aucun des documents cités divulgue l'utilisation de dérivés de rhéine afin de traiter ou prévenir les rejets de transplants.

## **V.2. Activité inventive**

La revendication 13 n'est pas considérée comme étant inventive pour les raisons suivantes:

Le document D5, considéré comme l'état de la technique le plus proche, décrit l'utilisation de la diacerhéine dans le modèle du granulome qui consiste à implanter du cartilage fémoral de rats, placé dans du coton stérile, en sous-cutané chez des souris TO. Cette étude démontre notamment que la diacerhéine préserve l'intégrité du tissu transplanté (teneurs en collagène et en glycosaminoglycane sont conservées grâce à la diacerhéine) et qu'elle induit une diminution des concentrations granulomateuses des cytokines proinflammatoires (IL-1 alpha, TNF-alpha, IL-6) qui sont majoritairement responsables des réactions de rejets de greffe. Par conséquent, il serait évident pour l'homme du métier, confronté au problème technique de trouver un traitement ou une prévention satisfaisant(e) contre les rejets de transplants, d'employer la diacerhéine afin de soigner ou de prévenir les rejets de greffe.

### **V.3. Application industrielle**

Il n'existe pas de critère unifié dans les Etats parties au PCT pour déterminer si les revendications 1-5 sont susceptibles d'application industrielle. La brevetabilité peut aussi dépendre de la manière dont les revendications ont été formulées. Ainsi, l'Office européen des brevets ne considère pas comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins médicales. Par contre, peuvent être acceptées des revendications relatives à un composé connu, pour une première utilisation à des fins médicales ainsi que des revendications relatives à l'utilisation d'un tel composé dans la fabrication d'un médicament en vue d'un nouveau traitement médical.

### **V.4. Autres remarques**

Contrairement à ce qu'exige la règle 5.1 a) ii) PCT, la description n'indique pas l'état de la technique antérieure pertinent exposé dans les documents D1-D5, D8, D10, D13, D17, D19 et ne cite pas ces documents.